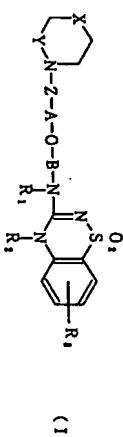


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

WO 92/20666

10

一
試題



(式中、Xはメチレン基又は低級アルキル基で置換された窒素原子を表わし、Y

換されてもよいフェニレン基を表わし、Bは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表わし、R₁は水素原子、アセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチル基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を表わし、R₂は低級アルキル基又はフェニル基を表わし、R₃は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表わす。但し、X、Y及びZがメチレン基で、Aが無置換フェニレン基、Bが低級アルキレン基、R₁が水素原子である場合は除く。)で表わされるベンゾチアツジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩、並びに該誘導体、その水和物又はその酸付加塩を有効成分とする消化性潰瘍治療剤。

換されてもよいフェニレン基を表わし、Bは低級アルキレン基又は低級アルケニレン基を表わし、R₁は水素原子、アセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチル基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を表わし、R₂は低級アルキル基又はフェニル基を表わし、R₃は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表わす。但し、X、Y及びZがメチレン基で、Aが無置換フェニレン基、Bが低級アルキレン基、R₁が水素原子である場合は除く。)で表わされるベンゾチアツジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩、並びに置換導体、その水和物又はその酸付加塩を有効成分とする消化性潰瘍治療剤。

$$\begin{array}{c}
 \text{X} \\
 | \\
 \text{Y}-\text{N}-\text{Z}-\text{A}-\text{O}-\text{B}-\text{N} \\
 | \\
 \text{R}_1-\text{C}(=\text{O})-\text{C}=\text{N}-\text{S}-\text{O}^+ \\
 | \\
 \text{R}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}_6\text{H}_4-\text{C}=\text{O} \\
 | \\
 \text{R}_3
 \end{array}
 \quad (1)$$

情報としての用途のみで、専門用語を用意するだけに専用化するコード

(54) Title : BENZOTHIAIDAZINE DERIVATIVE
 (54) 公明の名稱 : ベンゾチアイダジン誘導体

(57) Abstract

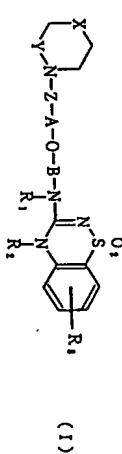
A benzodiazine derivative represented by general formula (I), a hydride and acid addition salt thereof, and a variety of products used containing said derivative, said hydride or acid salt as active ingredients. In formula (I) X represents methylene or a lower alkyl-substituted nitrogen atom; Y and Z represent each methyl or carbonyl; A represents phenoxyacetate which may be substituted by methoxyacetyl; B represents lower alkenyl or lower allylenyl; R₁ represents hydrogen, acetoxyacetyl, cyclohexenylmethyl, or benzoyl wherein the benzene ring may be substituted by lower alkoxy, halogen, nitro, lower alkyl, methoxyacetyl or hydroxyl; R₂ represents lower alkyl or phenyl; and R₃ represents hydrogen, halogen or lower alkoxyl, provided that the case when X, Y and Z represent each methylene, A represents unsubstituted phenoxy, B represents lower alkenyl, and R₁ represents hydrogen is excluded.

- 1 -

- 2 -

明細書

即ち、本発明は一般式 (I)



本発明は、新規なベンゾチアジアン誘導体、その水和物及びその酸付加塩に関する。本発明化合物は、胃酸分泌抑制作用、胃粘膜保護作用を有し、消化性潰瘍治療剤として有用である。

(背景技術)

胃又は十二指腸に生ずる潰瘍は主として胃酸の過剰分泌によるものであり、最近ではヒスタミンH₂受容体におけるその作用を遮断することによって胃酸の分泌を抑制しようとする薬剤が幾つか知られている。現在この系統の薬剤としてはシメチジン、ファモチジン等、数種が既に市販されている。しかししながら、これらヒスタミンH₂受容体作用薬は高い治療効果を示す反面、その後の再発頻度が高いことが問題視されてきており、このため胃粘膜保護作用を有する抗潰瘍薬との併用が試みられるようになってきている。従つて、胃酸分泌抑制作用を有すると共に胃粘膜保護作用を有することが望ましく、これら両方の作用を有する薬剤の開発が強く望まれている。

(発明の開示)

本発明者は、上記背景技術の問題点に鑑みて研究を重ねた結果、下記一般式 (I) で表される新規なベンゾチアジアン誘導体、その水和物及びその酸付加塩が優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有し、医薬として有用であることを見出し、本発明を完成した。

一般式 (I) で表される本発明化合物は、優れた胃酸分泌抑制作用及び胃粘膜保護作用を有しており、消化性潰瘍の治療に有効である。

従つて、本発明は、上記一般式 (I) の化合物、その水和物又はその酸付加塩の有効量と薬学的担体とを含有する消化性潰瘍治療剤を提供するものである。又、本発明は、上記一般式 (I) の化合物の有効量を患者に投与することを特徴とする消化性潰瘍の治療方法を提供するものである。

上記一般式 (I)において、Xの窒素原子の置換基としての低級アルキル基、R₁で示される低級アルキル基及びR₂のベンゼン環の置換基としての低級アルキル基としては、例えは、メチル、エチル、n-ブロピル、イソブロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ベンチル、イソベンチル、n-ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖状又は分枝状のアルキル基が挙げられ、好

- 3 -

- 4 -

ましくはメチル基又は n -ブチル基が挙げられる。R₃で示される低級アルコキシ基及びR₁のベンゼン環の置換基としての低級アルコキシ基としては、例えば、メトキシ、エトキシ、 n -ブロボキシ、イソブロボキシ、 n -アートキシ、イソアートキシ、 sec -アートキシ、*tert*-アートキシ、 n -ヘンチオキシ、イソヘンチオキシ、 n -ヘキシルオキシ基等の炭素数1～6の直鎖状又は分枝状のアルコキシ基が挙げられ、好ましくはメトキシ基が挙げられる。R₁で示されるハロゲン原子及びR₁のベンゼン環の置換基としてのハロゲン原子としては、例えば弗素原子、塩素原子、ヨウ素原子等を例示でき、好ましくは塩素原子が挙げられる。

又上記一般式(1)において、Aとしてはフェニレン基が好ましく、メタ置換体がより好ましい。Bで示される低級アルキレン基としては、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペントメチレン、ヘキサメチレン基等の炭素数1～6のアルキレン基が挙げられ、好ましくはトリメチレン基が挙げられる。低級アルケニレン基としては、例えばビニレン、プロペニレン、ブティニレン、ベンゼニレン、ヘキセニレン基等の炭素数2～6のアルケニレン基が挙げられ、これらはシス及びトランスのいずれの異性体をも取り得るが、好ましくはシス-ブチニレン基が挙げられる。

尚、R₁において置換されたベンジル基としては、置換基を1～5個、好ましくは1～3個有する。

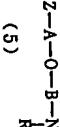
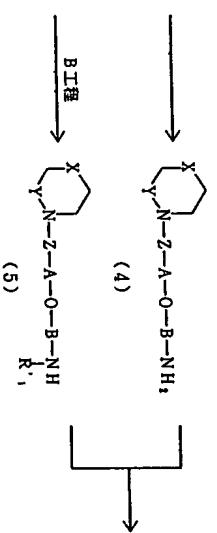
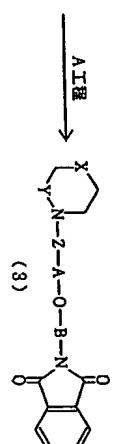
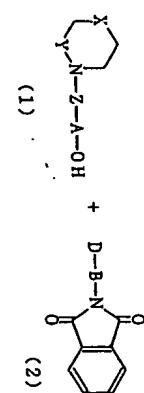
本発明のベンゾチアジアン誘導体の酸付加塩としては、その薬学的に許容される塩、例えば塩酸、硫酸、リン酸等の無機酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、シクロウ酸、フマル酸等の有機酸との塩が挙げられる。

上記一般式(1)の化合物のうち、好ましい化合物としては、X、Y及びZがメチレン基であり、Aがフェニレン基、Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されたベンジル基、R₂が低級アルキル基、R₃が水素原子であるもの、或いはX、Y及びZがメチレン基であり、Aがフェニレン基、Bがブチニレン基、R₁が水素原子、R₂が低級アルキル基、R₃が水素原子であるものが好ましい。最も好ましい化合物としては、X、Y及びZがメチレン基であり、Aがメタ置換

フェニレン基、Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されたベンジル基、R₂がメチル基又は n -ブチル基、R₃が水素原子であるもの、或いはX、Y及びZがメチレン基であり、Aがメタ置換フェニレン基、Bがシス-ブチニレン基、R₁が水素原子、R₂がメチル基又は n -ブチル基、R₃が水素原子であるものが挙げられる。

一般式(1)で表わされる本発明化合物は、例えば下記反応工程式(1)に示す方法に従い製造することができる。

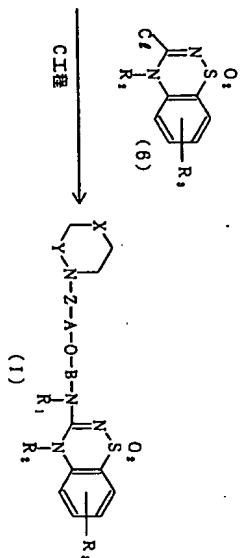
<反応工程式(1)>



- 5 -

(B工程)

- 6 -



(式中、Dはハロゲン原子を、R₁はアセトキシアセチル基、シクロヘキシルメチル基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を示す。X、Y、Z、A、B、R₁、R₂及びR₃は前記に同じ。)

(A工程)

一般式(1)で表わされる化合物と一般式(2)で表わされる公知化合物とを特開昭56-115750号及び特開平2-178号の方法に準じて、適当な溶媒中、塩基の存在下で反応させることにより、一般式(3)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタノール、エタノール等のアルコール類等が使用できる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム等を例示できる。反応に際しては、一般式(4)の化合物に対し、脂肪族アルデヒド又は芳香族アルデヒド化合物を0.5～5倍モル量程度、好ましくは2倍モル量程度、還元剤を0.5～2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度用いるのがよい。又、反応温度は0～60℃、好ましくは5～30℃であり、反応時間は1～2時間程度で完結する。

上記で得られる化合物(3)を通常用いられるヒドラジン分解に従い脱保護することにより、一般式(4)で表わされる化合物を得ることができる。

(B工程)

一般式(4)で表わされるアミノ化合物に適当な溶媒中、酸塩化物、脂肪族アルデヒド又は芳香族アルデヒド化合物を反応させることにより一般式(5)で表わされる二級アミンを得る。例えばR₁がシクロヘキシルメチル基又は置換ベンジル基である場合には、化合物(4)と対応する脂肪族アルデヒド又は置換ベンズアルデヒドとを適当な溶媒中で反応させ、これに還元剤を反応させることにより得られる。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えばビリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、水酸化カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基類が例示できる。反応に際しては一般式(1)の化合物に対しては、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えばビリジン、ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が例示できる。

反応に際しては、一般式(4)の化合物に対し、アセトキシアセチルクロライドを1～2倍モル量程度、塩基を1～2倍モル量程度使用する。又、反応温度は0～100℃、好ましくは5～40℃であり、反応時間は1～2時間程度で完結する。

- 7 -

- 8 -

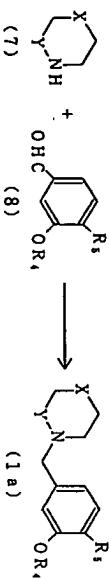
(C工程)

一般式(4)又は(5)で表わされる化合物と一般式(6)で表わされる
1,2,4-ベンゾチアジン誘導体とを適当な溶媒中で反応させることにより
般式(1)で表わされる本発明化合物を得る。

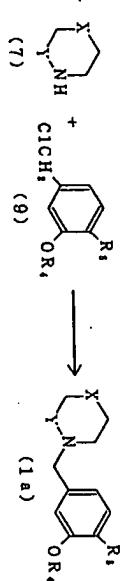
溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロロ
メタン、クロロホルム等のハロゲン化水素類、エチルエーテル、テトラヒド
ロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-
ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使
用できる。反応に際しては、一般式(4)又は(5)の化合物に対し、一般式(6)
の化合物を1~3倍モル量程度使用する。又、反応温度は0~80°C、好ましく
は10~40°Cであり、反応時間は1~24時間程度で完結する。

また、本発明化合物を得る別法として、一般式(4)で表わされる化合物と一
般式(6)で表わされる化合物を得、この化合物とアセトキシアセ
チルクロライドとを塩基の存在下で反応させることにより一般式(1)でR₁が
アセトキシアセチル基である本発明化合物を得ることもできる。反応は上記B又
はC工程と同様の方法により行うことができる。

上記反応工程式(1)で原料として使用される一般式(1)で表わされる化合
物は下記反応工程式(1a)~(4a)に従い製造することができる。
<反応工程式(1) >



(式中、R₁は水素原子、メチル基又はフェノール性水酸基の保護基を、R₄は水
素原子又はメトキシカルボニル基を表わす。X及びYは前記に同じ。)
上記において、R₁で示されるフェノール性水酸基の保護基としては、例えば



(式中、X、Y、R₁及びR₄は前記に同じ。)

一般式(7)の化合物と一般式(9)で表わされる置換ベンジルクロライドと
を適当な溶媒中で反応させることにより一般式(1a)で表わされる化合物を得
る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はなく、例えばジクロ
ロメタン、クロロホルム等のハロゲン化水素類、エチルエーテル、テトラヒ
ドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-
ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が

低級アルコキシカルボニル基、メトキシメチル基等を例示できる。

一般式(7)で表わされる化合物と一般式(8)で表わされる公知の芳香族ア
ルデヒドとを適当な溶媒中で反応させ、これに適当な還元剤を用いることにより
一般式(1a)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないもの
であれば特に制限はなく、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化
水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、
トルエン等の芳香族炭化水素類、メタノール、エタノール等のアルコール類等が
使用できる。還元剤としては、例えば水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ
素ナトリウム等を例示できる。反応に際しては、一般式(7)の化合物に対し、
一般式(8)の化合物を0.5~5倍モル量程度、好ましくは2倍モル量程度、還
元剤を0.5~2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度用いるのがよい。又、反
応温度は0~60°C、好ましくは5~30°Cであり、反応時間は1~24時間程度で完
結する。

また、一般式(1a)で表わされる化合物は下記の反応工程式(皿)からも得ら
れる。

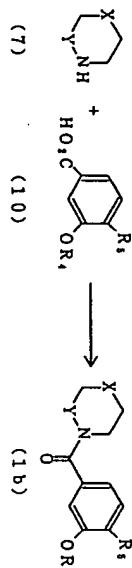
<反応工程式(皿) >

- 9 -

-10-

使用できる。反応に際しては、式(7)の化合物に対し、一般式(9)の化合物を0.5～2倍モル量程度、好ましくは等モル量程度使用する。又、反応温度は0～100°C、好ましくは50～70°Cであり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

<反応工程式(iv)>

(式中、X、Y、R₁及びR₂は前記に同じ。)

一般式(7)の化合物と一般式(10)で表わされる置換芳香族カルボン酸とを適当な溶媒中、塩基の存在下に縮合剤を用いて反応させることにより一般式(11)で表わされる化合物を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の非プロトン性極性溶媒等が使用できる。塩基としては、例えばビリジン、ジメチルアミノビリジン、トリエチルアミン等の有機アミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等の無機塩基類が例示できる。縮合剤としては、例えばN,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミドやリン酸系の通常用いられる縮合剤、例えばジアノリソ酸ジエチル、ジフェニルリン酸アシド等が使用できる。反応に際しては、式(7)の化合物に対し、一般式(10)の化合物を1～2倍モル量程度、塩基を1～2倍モル量程度、縮合剤を1～2倍モル量程度使用する。又、反応温度は0～100°C、好ましくは5～40°Cであり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

上記反応工程式(ii)～(iv)で得られる化合物(1a)、(1b)においてR₁が保護基である場合には公知慣用の方法に従つてこれを除去した化合物(1)を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はないが、例えば水、

酢酸等の極性溶媒が好ましい。例えばR₁がメチル基の場合、化合物(1a)、(1b)に対し、47%～臭化水素酸を1～10倍モル量程度、好ましくは2～5倍モル量程度を使用する。又、反応温度は30～100°C、好ましくは50～90°Cであり、反応時間は1～24時間程度で完結する。

一般式(1)で表わされる化合物を適当な溶媒中に溶解し、無機酸又は有機酸を加えることにより対応する無機酸又は有機酸塩を得る。溶媒としては反応に関与しないものであれば特に制限はないが、例えばジクロロメタン、クロロホルム等のハロゲン化炭化水素類、エチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル類、メタノール、エタノール等のアルコール類、酢酸エチル等のエステル類が使用できる。塩形成に際しては、一般式(1)の化合物に対し、無機酸又は有機酸を1～3倍モル量程度、好ましくは1.5倍モル量程度を冰冷条件下に加え、エチルエーテル等の低極性溶媒で結晶化を行い、目的の化合物の塩を得る。

化合物(6)は公知の化合物であり、例えばSYNTHESIS, 1986, 864に記載の方法に従い合成できる。

上記反応工程式で得られた各化合物は、例えば濾液、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィー等の通常當分野で用いられる手段により単離、精製される。

本発明化合物を医薬として用いるに当たっては、予防又は治療の目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、その形態として例えば、経口剤、注射剤、坐剤等のいずれでも良く、これらの投与形態は、夫々當業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

-11-

メチルセルロース、エチルセルロース、シェラック、リン酸カルシウム、ポリビニルピロドン等を、崩壊剤としては、乾燥デンブン、アルギン酸ナトリウム、カントン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、乳糖等を、滑潤剤としては、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ砂、ポリエチレンゴリコール等を、着色剤としては、白糖、橙皮、クエン酸、酒石酸等を例示できる。

経口用液体製剤を調製する場合は、本発明化合物に着色剤、緩衝剤、安定化剤、防腐剤等を加えて常法により、内服液剤、シロップ剤、エリキシル剤等を製造することができる。この場合の着色剤としては上記に挙げられたもので良く、緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム等が、安定化剤としてはトラガント、アラビアゴム、ゼラチン等が挙げられる。

注射剤を調製する場合は、本発明化合物にpH調節剤、緩衝剤、安定化剤、等強化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内、静脈内用注射剤を製造することができる。この場合のpH調節剤及び緩衝剤としてはクエン酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム等が挙げられる。局所麻酔剤としては塗膜プロカイン、塗膜リドカイン等が挙げられる。

坐剤を調製する場合は、本発明化合物に当業界において公知の製剤用担体、例えばボリエチレンゴリコール、ラノリン、カコオ脂、脂肪酸トリグリセライド等を、更に必要に応じてツイーン(登録商標)のような界面活性剤等をえた後、常法により製造することができる。

上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明化合物の量は、これを適用すべき患者の症状により或いはその剤型等により一定でないが、一般に投与単位形態当たり経口剤では約1～1000mg、注射剤では約0.1～500mg、坐剤では約5～1000mgとするのが好ましい。又、上記投与形態を有する薬剤の1日当たりの投与量は、患者の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概に決定できないが、通常成人1日当たり約0.1～5000mg、好ましくは1～1000mgとすれば良く、これを1回、又は2～4回程度に分けて投与するのが好ましい。

-12-

(発明を実施するための最良の形態)

本発明を更に詳しく述べるため、以下に実施例及び参考例を挙げる。尚、表においてMeはメチル、Etはエチル、Buはブチル、Phはフェニル、Acはアセチル、MSは質量分析を意味する。

参考例1

3-(1-ヒドロキシメチル)フェノールの合成

3-ヒドロキシベンズアルデヒド 122gをエタノール 800mlに溶解させ、これにビペリジン 210gをゆっくり添加した。次に氷冷下に、水素、次に塩酸をム 38gを添加し、室温にて8時間攪拌した。減圧下に濃縮し、氷水、次に塩酸を加えて酸性溶液とした後、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に炭酸ナトリウムを添加してアルカリ浴波とし、酢酸エチルで抽出した。浴媒を留去して白色結晶の3-(1-ヒドロキシメチル)フェノール 106g(収率55%)を得た。

参考例2

1-(3-ヒドロキシベンズル)-2-ヒドリドンの合成

60%水素化ナトリウム 0.8gをN,N-ジメチルホルムアミド 6mlに懸濁させアルゴン気流下氷冷中、2-ヒドリドン 1.98gのN,N-ジメチルホルムアミド 8ml溶液を滴下し、次いで室温下に3-メトキシベンズルクロライド 2.32gのN,N-ジメチルホルムアミド 8ml溶液を滴下し、65℃で8時間攪拌した。冷後水を加えジェチルエーテルで抽出操作を行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=20:1)で精製し、1-(3-メトキシベンズル)-2-ヒドリドン 4.3gを得た。これを47%-臭化水素酸 10ml中で12時間加熱した後、炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムで抽出した。減圧下に浴媒を留去して1-(3-ヒドロキシベンズル)-2-ヒドリドン 2.3g(収率55%)を得た。

参考例3

3-(1-ヒドロキシカルボニル)フェノールの合成

3-(1-ヒドロキシカルボニル)フェノールの合成
ビペリジン 2.5gのジクロロメタン 30ml浴媒に3-ヒドロキシ安息香酸 3g、ジメチルアミノビリジン 0.2g、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド

-13-

-14-

4.5gを氷冷下に加え、8時間攪拌した。水-酢酸エチルで抽出を行い有機層の浴膜を留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフイー（クロロホルム：メタノール=50:1）で精製し、白色結晶の3-[1-(ビペリジノカルボニル)フェノール-3,8g（収率86%）を得た。

参考例4

クロロスルホニルイソシアート 5.2gのニトロメタン 45ml溶液に氷冷下、N-メチルアミニンのニトロメタン浴膜を滴々に滴下した。これに塩化アルミニウム 5.1gを加え、30分間加熱還流した。冷後、氷水に注いで析出する結晶を濾出した。エタノールより再結晶を行って白色結晶の2H-4-メチル-1,2,4-ペントアジアジン-3-オノン-1,1-ジオキサイド 3.1g（収率48%）を得た。

次にこの2H-4-メチル-1,2,4-ペントアジアジン-3-オノン-1,1-ジオキサイド 500mgを1,2-ジクロロベンゼン 3mlに懸濁させ、五塩化リン 540mgを添加した。110°Cで1.5時間攪拌後、85°Cで減圧下に浴膜を留去し、3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ペントアジアジン-1,1-ジオキサイド 480mg（収率88%）を得た。

実施例1

3-[N-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシンジルアミノ]-4-メチル-1,2,4-ペントアジアジン-1,1-ジオキサイド（化合物1）の合成

(1) アルゴン気流下、60%水素化ナトリウム 2.2gをN,N-ジメチルホルムアミド 20mlに懸濁させ、これに参考例1で得た3-[1-(ビペリジノメチル)フェノール 9.8gのN,N-ジメチルホルムアミド 30ml浴膜を滴下し、室温にて30分間攪拌した。次にN-[3-(プロモプロピル)フタルイミド 14.7gのN,N-ジメチルホルムアミド 50ml浴膜を滴下し、65°Cで8時間攪拌した。冷後、ジエチルエーテル:水(1:1)を加えて抽出を行い、有機層を減圧下に濃縮した。これに6N塩酸を加えて水層へ抽出し、さらにこの水層に水酸化カリウムを加えてアルカリ性としてジエチルエーテルで抽出を行った。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥し、減圧下に浴膜を留去して透明油状のN-[3-[3-(ビペリジ

ノメチル)フェノキシ]プロピル]フタルイミド 16.3g（収率86%）を得た。

(II) N-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]フタルイミド 16.3gのメタノール 150ml浴液にヒドラジン-1水和物 2.3gを加え、70°Cで4時間加熱した。冷後、浴膜を留去し、6N塩酸30mlを加え60°Cで15分間加熱した。冷後、不溶物を濾過し、水酸化カリウムでアルカリ性とし、酢酸エチル：ジエチルエーテル(1:1)で抽出、硫酸マグネシウムで乾燥した後、浴膜を留去して淡黄色油状の3-[3-(1-ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミン 8.3g（収率78%）を得た。

(Ⅲ) ポアナスアルデヒド 9.3gのエタノール50ml浴液に3-[3-(1-ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミン 16.9gのエタノール25ml浴液を滴下した。室温にて20分間攪拌後、氷冷下に水素化ホウ素ナトリウム 2.9gを添加して室温で8時間攪拌した。減圧下に浴膜を留去し、氷水、次に6N塩酸を加えて酸性浴液とした後、酢酸エチルで洗净した。水層に水酸化カリウムを添加してアルカリ性とし、酢酸エチルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に浴膜を留去してN-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシンジルアミン 20.3g（収率80%）を得た。

(IV) N-[3-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシンジルアミン 320mgのクロロホルム 5ml浴液に参考例4で得た3-[N-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4-メトキシンジルアミノ]-4-メチル-1,2,4-ペントアジアジン-1,1-ジオキサイド 200mgを添加し、室温下8時間攪拌した。浴膜を留去し、クロロホルム：メタノール(20:1)を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフイーにより分離精製して3-[N-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4-メトキシンジルアミノ]-4-メチル-1,2,4-ペントアジアジン-1,1-ジオキサイド 480mg（収率98%）を得た。これをエタノール浴液とし、氷冷下にシユウ酸二水和物 110mgのエタノール浴液を滴下し、ジエチルエーテルを加えてシリウ酸塩とし、第1段の化合物1を白色結晶で400mg（収率88%）得た。融点：65~70°C (dec.)

実施例2

-15-

-16-

実施例1 (iv) で得られた3-[N-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシベンジルアミノ]-4-メチル-1,2,4-ペソゾチアジアン-1,1-ジオキサイド 1gを酢酸エチル 10mlに溶解し、これに4N-塩酸/酢酸エチル 1mlを氷冷下に滴下し、次にn-ヘキサン 5mlを滴下して塩酸塩とい、第1表の化合物2を白色結晶で1.05g (収率98%) 得た。

融点: 94~95°C

実施例3

実施例1 (v) のp-アニスアルdehyドの代りに相当する置換ベンズアルdehyドを用い実施例1と同様に反応させて第1表に示す化合物3~9, 11~14を合成した。

実施例4

参考例4のN-メチルアニリンの代りにN-エチルアニリンを用い同様の操作を行つて得られる白色結晶の3-クロロー-4-エチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド 0.88gを実施例1 (v) で得たN-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシベンジルアミン 1.2gのクロロホルム 12ml溶液に添加して室温にて8時間攪拌した。実施例1と同様に精製し、3-[N-[3-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]-4'-メトキシベンジルアミノ]-4-エチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド (収率88%)を得た。これを実施例1と同様にしてシユウ酸塩とし、第1表の化合物1-5を白色結晶で1.81g (収率92%) 得た。

融点: 85~90°C

実施例5

参考例4のN-メチルアニリンの代りに相当するN-置換アニリンを用い実施例1及び4と同様に反応させて第1表に示す化合物16~20を合成した。

実施例6

参考例1のビペリシンの代りにN-メチルビペリシンを用い参考例1及び実施例1と同様の操作を行つて3-[3-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル)フェノキシ]プロピルアミンを得た。この化合物1.06gをクロロホルム 30mlに溶

解し、参考例4で得た3-クロロー-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド 0.88gを添加し、室温で8時間攪拌した。溶液留去後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=20:1) で精製し、次にこれを酢酸エチルに溶解し、4N-塩酸/酢酸エチル溶液を滴下して白色結晶の酢酸塩として3-[N-[3-[3-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド (化合物24) を1.72g (収率92%) 得た。

融点: 218~223°C (dec.)

実施例7

(i) 60%水素化ナトリウム 0.44gのN,N-ジメチルホルムアミド 5ml溶液に、アルゴン気流下氷冷中で、参考例2で得た1-(3-ヒドロキシベンジル)-2-ビペリドン 2.3gのN,N-ジメチルホルムアミド 10ml溶液を滴下した。次いで室温下にN-[3-(3-フロモプロピル)フタルイミド 2.8gのN,N-ジメチルホルムアミド 10ml溶液を滴下し、65°Cで8時間攪拌した。冷後、氷水を加え、ジエチルエーテルで抽出し、次に6N-塩酸で水層に抽出し、水酸化ナトリウムで再度アルカリ性とした後、再びジエチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を除去してN-[3-[3-(2-オキスピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]フタルイミドを得た。これを実施例1 (v) と同様にヒドランによる加水分解処理を行い3-[3-(2-オキスピペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミン 1.4g (収率51%)を得た。

(ii) 3-[3-(2-オキスピペリジノメチル)フェノキシ]プロピルアミン 1.4gをクロロホルム 10mlに溶解し、これに参考例4で得た3-クロロー-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド 0.7gを徐々に添加し、室温で8時間攪拌した。次に溶媒を除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール=30:1) により精製し、白色結晶の3-[N-[3-[3-(2-オキスピペリジノメチル)フェノキシ]プロピル]アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド (化合物10) を1.1g (収率83%) 得た。

-17-

-18-

融点：137～138°C

実施例8

実施例1 (i) で3-(1-ビペリジノメチル) フエノールの代りに参考例3で得た3-(1-ビペリジノカルボニル) フエノールを用いて同様の操作を行つて得られる3-[3-(1-ビペリジノカルボニル) フエノキシ] プロピルアミン 1.8gをクロロホルム7mlに溶解し、参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド0.88gを添加し、実施例1と同様な処理を行い3-[N-[3-(1-ビペリジノカルボニル) フエノキシ] プロピルアミン] -4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド(化合物2-6)を0.88g(収率56%)得た。

融点：80～82°C

実施例9

(i) 1,4-ジクロロー-(trans) 2-ブテン10gのN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液にフタルイミドカリウム16.5gを氷冷下に添加した。室温で8時間攪拌し、水-酢酸エチルで抽出を行い、有機層を溶媒留去した。次にシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=3:1)により精製し、N-[4-クロロー-(trans) 2-ブテン] フタルイミド9.6g(収率51%)を得た。

(ii) 実施例1の操作と同様に、3-(1-ビペリジノメチル) フエノールと反応後、ヒドランによる加水分解処理を行い4-[3-(1-ビペリジノメチル) フエノキシ]-(trans) 2-ブテニルアミン 1.56gを得た。このアミン体1.8gのクロロホルム30ml溶液に参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド0.9gを添加し、実施例1と同様な処理を行い白色結晶の3-[N-[4-[3-(1-ビペリジノメチル) フエノキシ]-(trans) 2-ブテニル] アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド(化合物2-3)を1.57g(収率90%)得た。

融点：116～120°C

実施例10

実施例9の1,4-ジクロロー-(trans) 2-ブテンの代りに1,4-ジクロロー-(cis) 2-ブテンを用いて同様の操作を行い、白色結晶の3-[N-[4-[3-(ビペリジノメチル) フエノキシ]-(cis) 2-ブテニル] アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド(化合物2-2)を収率64%で得た。

融点：138～142°C

実施例11

3-[3-(ビペリジノメチル) フエノキシ] プロピルアミンに参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイドを実施例1と同様に反応させて得られる3-[N-[3-[3-(ビペリジノメチル) フエノキシ] プロピル] アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド1.78gのN,N-ジメチルホルムアミド100ml溶液にアルゴン気流下冰浴して60%水素化ナトリウム0.18gを添加した。これにアセトキシエチルクロライド0.6gを滴下し室温にて12時間攪拌した。反応液に氷水を加え、水酸化ナトリウムを加えてアルカリ性とした後、酢酸エチルで抽出し、統一して溶媒を留去した。クロロホルム:メタノール(10:1)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製を行い、3-[N-[3-[3-(ビペリジノメチル) フエノキシ] プロピル] アセトキシアセチルアミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド0.33g(収率15%)を得た。この油状物を実施例1と同様にしてシユウ酸塩とし、第1表の化合物2-1を0.28g(収率71%)得た。

融点：86～89°C

実施例12

実施例9で3-(1-ビペリジノメチル) フエノールの代りに3-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル) フエノールを、1,4-ジクロロー-(trans) 2-ブテンの代りに1,4-ジクロロー-(cis) 2-ブテンを用いて同様の操作を行い、3-[N-[4-[3-(4-メチル-1-ビペラジニルメチル) フエノキシ]-(cis) 2-ブテニル] アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド(化合物2-4)を0.28g(収率71%)得た。

-19-

-20-

1,1-ジオキサイドを得た。これを酢酸エチル溶液とし、4N塩酸／酢酸エチル溶液を氷冷下に滴下し、塩酸塩とし、第1表の化合物25を収率2.5%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

2.62 (3H, s)、2.84 (4H, brs)、2.99 (4H, brs)、3.56 (2H, s)、

3.62 (3H, s)、4.14 (2H, brs)、4.72 (2H, d)、5.26 (2H, brs)、

5.78 (2H, brs)、6.60~7.92 (8H, m)

実施例13

参考例1の3-ヒドロキシベンズアルデヒドの代りに3-ヒドロキシ-4-カルボキシメチルベンズアルデヒドを用い、参考例1及び実施例1と同様な処理により得られる3-[2-カルボキシメチル-5-(ビペリジノメチル)フェノキシ]プロピラミンを参考例4で得た3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンソチアジアジン-1,1-ジオキサイドと実施例1と同様に反応させ、クロロホルム：メタノール(20:1)でシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分離精製を行い、3-[2-カルボキシメチル-5-(ビペリジノメチル)フェノキシプロピル]-N-(4-メトキシベンジル)アミノ]-4-メチル-1,2,4-ベンソチアジアジン-1,1-ジオキサイドを収率24%で得た。これを酢酸エチル溶液とし、4N塩酸／酢酸エチル溶液を氷冷下に滴下し、塩酸塩の白色結晶とし、第1表の化合物27を収率7.5%で得た。

融点 93~97°C

実施例14

実施例9の1,4-ジクロロー-(trans)-2-ブテンの代りに1,4-ジクロロ-(cis)-2-ブテンを用い、3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイドの代りに3-クロロ-4-メトキシ-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイドを用いて同様の操作を行い、塩酸塩として結晶化を行い、白色結晶の3-[N-[4-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]- (cis)-2-ブテニル]アミノ]-4-メチル-6-メトキシ-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド(化合物29)を収率65%で得た。

0.95 (3H, t, J = 7 Hz)、1.40~2.03 (10H, m)、2.86~3.04 (4H, m)、3.98~4.08 (2H, m)、4.01 (2H, s)、4.16~4.22 (2H, m)、4.88 (2H, m)、5.07~5.73 (1H, m)、5.84~5.92 (1H, m)、6.92~7.94 (8H, m)

実施例15

実施例9の1,4-ジクロロー-(trans)-2-ブテンの代りに1,4-ジクロロー-(cis)-2-ブテンを用い、3-クロロ-4-メチル-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイドの代りに3-クロロ-4-メチル-6-メトキシ-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイドを用いて同様の操作を行い、塩酸塩として結晶化を行い、白色結晶の3-[N-[4-[3-(ビペリジノメチル)フェノキシ]- (cis)-2-ブテニル]アミノ]-4-メチル-6-メトキシ-1,2,4-ベンゾチアジアン-1,1-ジオキサイド(化合物29)を収率65%で得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm:

1.55~1.83 (6H, m)、2.68~2.82 (5H, m)、3.52 (3H, s)、3.76~3.82 (2H, m)、3.84 (3H, s)、4.13~4.16 (2H, m)、4.76~4.79 (2H, m)、5.71~5.78 (1H, m)、5.82~5.92 (1H, m)、6.85~7.42 (7H, m)

第 1 表

化合物番号	構造式	融点(℃) 質量分析	元素分析値(計算値) (実測値)
1		65-70 (dec.) HS 562 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₄ S · (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O C H N 57.54 6.44 8.13 57.81 6.37 7.81
2		94-99 HS 562 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ R ₄ O ₄ S · HCl · 2H ₂ O C H N 58.62 6.82 8.82 58.85 6.66 8.67
3		108-111 HS 532 (H+)	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₃ S · (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O C H N 59.98 6.29 8.74 60.30 6.36 8.59
4		93.5-96.5 HS 566 (H+)	C ₃₀ H ₃₅ N ₄ O ₃ SCl · (CO ₂ H) ₂ · 3/2H ₂ O C H N 56.18 5.89 8.19 56.34 5.74 8.13
5		99-103 (dec.) HS 578 (H+)	C ₃₀ H ₃₅ N ₅ O ₅ S · (CO ₂ H) ₂ · 1/2H ₂ O C H N 56.79 5.66 10.35 56.82 5.85 10.03

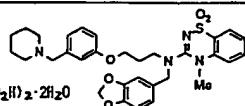
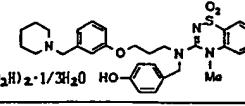
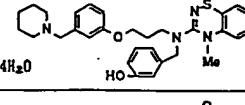
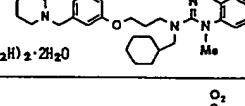
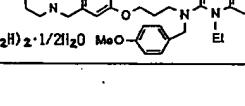
- 21 -

第 1 表 (続き)

化合物番号	構造式	融点(℃) 質量分析	元素分析値(計算値) (実測値)
6		80-82 HS 547 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₃ S · (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O C H N 60.53 6.47 8.56 60.67 6.42 8.31
7		85-88 HS 563 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₄ S · (CO ₂ H) ₂ · 2H ₂ O C H N 57.54 6.44 8.13 57.70 6.23 7.92
8		80-83 HS 563 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₃ S · (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O C H N 59.09 6.31 8.35 59.09 6.29 8.36
9		83-87 HS 623 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₆ S · (CO ₂ H) ₂ · 5/2H ₂ O C H N 55.47 6.52 7.39 55.67 6.24 7.33
10		137-138 HS 457 (H+)	C ₃₁ H ₃₈ N ₄ O ₄ S · 3/4H ₂ O C H N 58.77 6.33 11.92 58.84 6.51 11.95

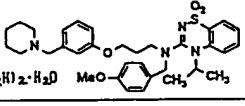
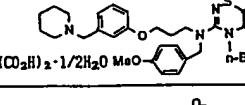
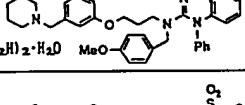
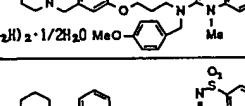
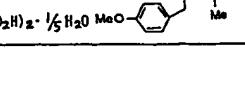
- 22 -

第 1 表 (續)

化合物番号	構造式	融点(℃) 質量分析	元素分析値(計算値) (実測値)
11	 (CO ₂ H) ₂ ·2H ₂ O	96-98 HS 577 (H+1)	C ₃₁ H ₃₆ N ₄ O ₄ S·(CO ₂ H) ₂ ·2H ₂ O C H N 56.40 6.02 7.97 56.69 5.85 7.85
12	 (CO ₂ H) ₂ ·1/3H ₂ O HO-C ₆ H ₄ -	102-106 HS 548 (H+)	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₄ S·(CO ₂ H) ₂ ·1/3H ₂ O C H N 59.61 6.04 8.69 59.58 6.27 8.53
13	 1/4H ₂ O HO-C ₆ H ₄ -	78.5-79.5 HS 547 (H+1)	C ₃₀ H ₃₆ N ₄ O ₄ S·1/4H ₂ O C H N 65.14 6.65 10.13 65.22 6.91 9.91
14	 (CO ₂ H) ₂ ·2H ₂ O	83.5-85.5 HS 539 (H+1)	C ₃₀ H ₄₂ N ₄ O ₄ S·(CO ₂ H) ₂ ·2H ₂ O C H N 57.81 7.28 8.43 57.70 7.01 8.18
15	 (CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O MeO-C ₆ H ₄ -Et	85-90 HS 577 (H+1)	C ₃₂ H ₄₀ N ₄ O ₄ S·(CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O C H N 60.43 6.41 8.29 60.15 6.52 8.00

-23-

第 1 表 (続)

化合物番号	構造式	融点(℃) 質量分析	元素分析値(計算値) (実測値)
16	 (CO ₂ H) ₂ ·H ₂ O MeO-C ₆ H ₄ -CH(CH ₃) ₂	81-85 HS 591 (H+1)	C ₂₉ H ₄₂ N ₄ O ₄ S·(CO ₂ H) ₂ ·H ₂ O C H N 60.15 6.63 8.02 60.38 6.63 7.76
17	 3/2(CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O MeO-C ₆ H ₄ -n-Bu	77-80 HS 605 (H+1)	C ₃₄ H ₄₄ N ₄ O ₄ S·3/2(CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O C H N 59.34 6.46 7.48 59.57 6.35 7.64
18	 (CO ₂ H) ₂ ·H ₂ O MeO-C ₆ H ₄ -Ph	92-96 HS 625 (H+1)	C ₃₆ H ₄₆ N ₄ O ₄ S·(CO ₂ H) ₂ ·H ₂ O C H N 62.28 6.05 7.65 62.53 6.04 7.49
19	 (CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O MeO-C ₆ H ₄ -Me-Cl	84-89 HS 597 (H+1)	C ₃₁ H ₃₇ N ₄ O ₄ SCl·(CO ₂ H) ₂ ·1/2H ₂ O C H N 56.93 5.79 8.05 57.00 5.79 7.95
20	 (CO ₂ H) ₂ ·1/5H ₂ O MeO-C ₆ H ₄ -Me-Cl	90-95 HS 597 (H+1)	C ₃₁ H ₃₇ N ₄ O ₄ SCl·(CO ₂ H) ₂ ·1/5H ₂ O C H N 57.38 5.75 8.11 57.42 5.64 8.11

-24-

-25-

第 1 表 (续々)

化合物番号	構造式	融点(℃) 質量分析	元素分析値(計算値 (実測値))
21		85-89 HS 543 (H+1)	C ₂₇ H ₃₄ N ₄ O ₆ S · (CO ₂ H) ₂ · H ₂ O C H N 53.53 5.89 8.61 53.75 5.75 8.47
22		138-142 HS 455 (H+1)	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₅ S C H N 63.41 6.65 12.32 63.07 6.85 12.28
23		116-120 HS 455 (H+1)	C ₂₄ H ₃₀ N ₄ O ₅ S · 5/2H ₂ O C H N 57.70 7.06 11.21 57.40 6.82 10.85
24		218-223 (dec.) HS 458 (H+1)	C ₂₃ H ₃₁ N ₅ O ₅ S · HCl · 3/2H ₂ O C H N 53.02 6.77 13.44 53.12 6.88 13.41
25		HS 470 (H+1)	C ₂₄ H ₃₁ N ₅ O ₅ S · HCl · 3H ₂ O C H N 51.47 6.84 12.50 51.62 6.92 12.47

-26-

第 1 表 (続々)

化合物番号	構造式	融点(℃) 質量分析	元素分析値(計算値 (実測値))
26		80-82 HS 457 (H+1)	C ₂₉ H ₃₈ N ₄ O ₅ S · H ₂ O C H N 58.21 6.37 11.81 58.14 6.18 11.51
27		93-97 HS 501 (H+1)	C ₂₅ H ₃₂ N ₄ O ₅ S · HCl · 5/2H ₂ O C H N 51.67 6.42 9.64 51.40 6.34 9.54
28		HS 497 (H+1)	C ₂₇ H ₃₆ N ₄ O ₅ S · HCl · 1/2H ₂ O C H N 59.62 7.06 10.33 59.10 7.00 10.34
29		HS 485 (H+1)	(吸湿性)

-27-

-28-

薬理試験 1 胃酸分泌抑制作用
 雄性Wistar系ラット(体重172~200g)を1群7~8匹とし、24時間絶食後、エーテル麻酔下に開腹し、Shayらの方法[Gastroenterology, 1, 420 (1963)]に従い幽門を結紾した。4時間後屠殺し、胃を摘出し、胃液を採取した。採取した胃液を遠心分離(3000rpm, 10分)した後、胃液量と酸度を測定した。被験化合物は水に溶解し、種々の用量で、幽門結紮直後に十二指腸内投与した。結果を第2表並びに第3表に示した。

第 2 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	胃液量(ml)	酸度(μ Eq/ml)	総酸分泌量(μ Eq)
コントロール	4.8±1.5	78.4±12.0	391.6±161.6	
化合物 2	3 -	3.7±0.9	64.8±15.1	247.8±96.9
化合物 2	10	3.4±1.8	54.9±16.1	205.9±165.0
	30	2.4±1.4	30.9±16.7	85.3±92.7

第 3 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	胃液量(ml)	酸度(μ Eq/ml)	総酸分泌量(μ Eq)
コントロール	3	48.3±17.8	33.6	
化合物 2	10	32.1±24.9	55.8	
	30	10.9±17.2	85.0	
	100	4.0±6.1	94.5	

第 4 表

化 合 物	Dose(mg/kg)	漬瘻係数	抑制率(%)
コントロール	72.7±23.7		
化合物 2	30	39.4±13.2	35.6
	100	31.6±5.0	48.4

第 5 表

0.6N塩酸5ml/kgを胃内に注入し、1時間後屠殺した。胃を摘出後、1%ホルマリンを注入し、同液中で固定した。胃を大弯に沿って切開し、障害の長径(mm)を測定し、その総和を漬瘻係数とした。被験化合物は水に溶解し、種々の用量で、塩酸注入前1時間に経口投与した。結果を第4表、第5表並びに第6表に示した。

薬理試験 2 塩酸潰瘻に対する作用

雄性Wistar系ラット(体重156~189g)を1群5~8匹とし、24時間絶食後、

-29-

-30-

第 6 表

化 合 物	Dose(ng/kg)	濃弱係数	抑制率(%)
コントロール		150.0±35.2	
	10	116.1±34.9	22.6
化合物 2 8	30	55.8±32.4	62.8
	100	5.1±4.1	96.6

以下に本発明化合物を用いた製剤例を挙げる。

製剤例 1 糖剤

既剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 2 100mg

乳糖

トウモロコシデンパン

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

タルク

ヒドロキシプロピルセルロース

タルク

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

タルク

ヒドロキシプロピルセルロース

タルク

ヒドロキシプロピルセルロース

タルク

ヒドロキシプロピルセルロース

タルク

既剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 1 7 200mg

マンニトール

トウモロコシデンパン

100mg

製剤例 2 糜粉剤

既剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 2 8

乳糖

トウモロコシデンパン

結晶セルロース

タルク

スティアリン酸マグネシウム

エチルセルロース

不飽和脂肪酸グリセリド

二酸化チタン

1 錠当たり

300mg

製剤例 3 細粒剤

細粒剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 2 2

結晶セルロース

ヒドロキシプロピルセルロース

タルク

1包当たり

1000mg

製剤例 4 カプセル剤

カプセル剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 2 8

乳糖

トウモロコシデンパン

結晶セルロース

タルク

スティアリン酸マグネシウム

エチルセルロース

不飽和脂肪酸グリセリド

二酸化チタン

1 錠当たり

250mg

製剤例 5 シロップ剤

シロップ剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物 2

1g

-31-

-32-

精製白糖

6.0g

バラヒドロキシ安息香酸エチル

5mg

バラヒドロキシ安息香酸ブチル

5mg

香料

適量

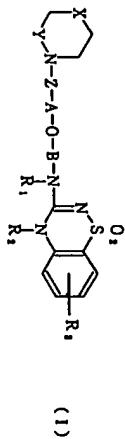
着色料

適量

精製水

適量

精製白糖	6.0g
バラヒドロキシ安息香酸エチル	5mg
バラヒドロキシ安息香酸ブチル	5mg
香料	適量
着色料	適量
精製水	適量
全量	10.0ml



製剤例6 注射剤

注射剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物17

10.0mg

注射用蒸留水

適量

1管中

2ml

製剤例7 坐剤

坐剤を下記配合割合で常法に従い調製した。

化合物22

10.0mg

ウイテップゾールS-55

14.00mg

(ラウリン酸からステアリン酸までの飽和脂肪酸のモノー、ジー、トリーグリセライド混合物、ダイナマイトノーベル社製)

15.00mg

(式中、Xはメチレン基又は低級アルキル基で置換された硫素原子を表わし、Y及びZはメチレン基又はカルボニル基を表わし、Aはメトキシカルボニル基で置換されてもよいフェニレン基又は低級アルキレン基又は低級アルケニル基を表わし、R₁は水素原子、アセットキシアセチル基、シクロヘキシルメチレン基又はベンゼン環が低級アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、低級アルキル基、メチレンジオキシ基もしくは水酸基で置換されてもよいベンジル基を表わし、R₂は水素原子、ハロゲン原子又は低級アルコキシ基を表わす。但し、X、Y及びZがメチレン基で、Aが無置換フェニレン基、Bが低級アルキレン基、R₁が水素原子である場合は除く。)で表わされるベンゾチアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(2) R₁がメチル基又はn-オーフチル基である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(3) Bがブニリレン基、R₁が水素原子である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(4) Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されたてもよいベンジル基である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(5) X、Y及びZがメチレン基であり、Aがメタ置換フェニレン基、Bがトリメチレン基、R₁がメトキシ基で置換されたベンジル基、R₁がメチル基又はn-オーフチル基、R₁が水素原子である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアジ

- 33 -

ン誘導体、その水和物及びその酸付加塩。

(6) X、Y及びZがメチレン基、Aがメタ置換フェニレン基、Bがシス-ア
テニレン基、R₁が水素原子、R₂がメチル基又はn-ブチル基、R₃が水素原子
である請求の範囲第1項に記載のベンゾチアシアシン誘導体、その水和物及びそ
の酸付加塩。

(7) 請求の範囲第1項記載のベンゾチアシアシン誘導体、その水和物又はそ
の酸付加塩の有効量と薬学的に併記される組合せを含有する消化性潰瘍治療剤。

(8) 請求の範囲第1項記載のベンゾチアシアシン誘導体、その水和物又はそ
の酸付加塩の有効量を患者に投与することを特徴とする消化性潰瘍の治疗方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP92/00672

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (If several classification symbols apply, indicate all)

According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC

Int. Cl. 5 C07D285/24, 417/32, A61K31/54

II. FIELD SEARCHED

Classification System

Minimum Documentation Searched

Classification Symbols

IPC	C07D285/24, 417/32, A61K31/54
-----	-------------------------------

Documentation Searched other than Minimum Documentation

to the extent that such Documents are included in the Fields Searched

Chemical Abstracts

1967 - 1990

III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT*

Category

Classification of Document, if any, indicating where appropriate, of the relevant passages

X	JP, A, 60-112181 (Smith Klein and French Laboratories Ltd.), June 19, 1985 (19-06-85), Claim 19, lines 5 to 10, lower right column, page 7 & AU, A, 8434754 & EP, A, 172988 & CA, A, 1240322	1-7
A	JP, A, 59-116277 (Beecham Group PLC), July 5, 1984 (05-07-84), Claim & EP, A, 105732 & US, A, 4558044 & US, A, 4590192	1-7

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the technical features of the art which is not essential to the claimed invention.	
"B" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"C" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"D" document which may throw doubts on priority claim(s) or otherwise damage the validity of the patent or patent application.	
"E" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"F" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"G" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means relating to the claimed invention.	
"H" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"I" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"J" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"K" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"L" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"M" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"N" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"O" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"P" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"Q" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"R" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"S" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"T" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"U" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"V" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"W" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"X" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"Y" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	
"Z" document which is not essential to the claimed invention but which contains features which are directly and explicitly disclosed in the claims.	

IV. CERTIFICATION	
Date of the Actual Completion of the International Search	Date of Mailing of this International Search Report
August 5, 1992 (05. 08. 92)	August 25, 1992 (25. 08. 92)
International Searching Authority	Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office	

Form PCT/ISA/010 (Second sheet) (January 1985)

一

國語辭書

卷之二

International Application No. PCT/JP92/00672

109

(PC) **Int. C2^b**
C07D285/24, 417/12, A61K31/54

II. 因果圖をもつた分析	調査を行った最小因数	分類記号
分類体系		

Chemical Abstracts 1967-1990

卷之三

III. 国産・輸入技術に関する文献	
出所・文獻名	引用文献名 及び一部の圖示が記述するとき、その図題とする箇所の表示
X	J.P., A. 60-112781(ニクス・タライン・アンフ・アレン・ラブリット-ユーズ・リミテッド), 19. 6月. 1985(19. 06. 05). 特許請求の範囲R2頁7欄右下欄第5-10行 & U.S. A. 8434754&EP. A. 172968 &CA. A. 1240322
A	J.P., A. 59-116277(ビーチャ・グレーブ・ビーエルシー), 5. 7月. 1984(05. 07. 84). 特許請求の範囲&EP. A. 105732 &U.S. A. 4558044&US. A. 4590192
	1-7

Claim numbers ... because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentence of PCT Rule 6.1(a).

Tales from the Cryptocurrency Mining Industry

As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable items of the international application.

As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims of the international application for which fees were paid, specifically claiming:

No registered additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim numbers:

As all searchable claims could be searched without effort (justifying an additional fee), the International Searching Authority did not require payment of any additional fee.

第2ページから続く情報

<p>V. <input checked="" type="checkbox"/> 一部の請求の範囲について国際出願を行わないときの意見</p> <p>次の請求の範囲については特許協力会が最もよく国際出願等に関する法律第8条第3項の規定によりこの国際出願を行わない。その理由は、次のとおりである。</p> <p>1. <input checked="" type="checkbox"/> 請求の範囲 <u>8</u> は、国際出願をすることを要しない表現を内容とするものである。</p> <p>人又は動物の身体の手術又は治療による処置及び診断方法に関する。</p> <p>2. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 <u>8</u> は、有効な国際出願をすることができる範囲にまで所定の要件を括り込まないで適切な範囲出願の部分に係るものである。</p> <p>3. <input type="checkbox"/> 請求の範囲 <u>8</u> は、従前請求の範囲であつてかつPCT規則6.4(a)第2文の規定に従つて仕草されない。</p> <p>VI. <input type="checkbox"/> 明細の單一性の要件を満たしていないときの意見</p> <p>次に述べるようによくこの国際出願には二以上の発明が含まれている。</p>	
--	--

1. 追加して特許すべき手数料が付した範囲内に特許されたので、この国際出願報告は、国際出願のナベでの請求可能な請求の範囲について作成した。
 2. 追加して特許すべき手数料が付した範囲内に一部分しか特許されなかつたので、この国際出願報告は、手数料の納付があった発明に係る次の請求の範囲について作成した。
 3. 追加して特許すべき手数料が付した範囲内に特許されなかつたので、この国際出願報告は、請求の範囲に最初に記載された発明に係る次の請求の範囲について作成した。
 4. 追加して特許すべき手数料を支拂うるまでもなく、すべての請求可能な請求の範囲について記述することができたので、追加して特許すべき手数料の納付をはじかつた。
- 追加手数料範囲の申立てに対する注記
- 追加して特許すべき手数料の納付と同時に、追加手数料範囲の申立てがされた。
 - 追加して特許すべき手数料の納付に際し、追加手数料範囲の申立てがされた。
 - 追加して特許すべき手数料の納付に際し、追加手数料範囲の申立てがされた。